

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012147286/10, 06.11.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
02.11.2006 US 60/856,505(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена: 2009120699
01.06.2009

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2014 Бюл. № 14

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**ВУ Херрен (US),
СИНГХ Санджая (US),
ФУНГ Сек Чунг (US),
АН Линг-линг (US),
ЛОУМАН Генри Б. (US),
КЕЛЛИ Роберт Ф. (US)**(54) **ГУМАНИЗИРОВАННЫЕ АНТИТЕЛА К ФАКТОРУ D И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Вариабельный домен гуманизированного антитела, включающий аминокислотную последовательность вариабельного домена тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 6; SEQ ID NO: 8; SEQ ID NO: 10 и SEQ ID NO: 12.

2. Вариабельный домен гуманизированного антитела, включающий аминокислотную последовательность вариабельного домена легкой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5; SEQ ID NO: 7; SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 11.

3. Вариабельный домен по п.2, в котором аминокислота в положении 104 последовательности SEQ ID NO: 7 представляет собой валин или лейцин.

4. Гуманизированное антитело к фактору D, включающее последовательность вариабельного домена SEQ ID NO:5 и последовательность вариабельного домена в SEQ ID NO: 6.

5. Гуманизированное антитело к фактору D, включающее последовательность вариабельного домена SEQ ID NO: 7 и последовательность вариабельного домена в SEQ ID NO: 8.

6. Гуманизированное антитело к фактору D по п.5, включающее последовательность вариабельного домена SEQ ID NO: 7, в котором аминокислота в положении 104 последовательности SEQ ID NO: 7 представляет собой валин или лейцин, и последовательность вариабельного домена SEQ ID NO: 8.

7. Гуманизированное антитело к фактору D, включающее последовательность вариабельного домена SEQ ID NO: 9 и последовательность вариабельного домена в SEQ ID NO: 10.

8. Гуманизированное антитело к фактору D, включающее последовательность вариабельного домена SEQ ID NO: 11 и последовательность вариабельного домена в SEQ ID NO: 12.

9. Гуманизированное антитело к фактору D, имеющее переменный участок легкой цепи, включающий участок CDR-L1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 16; участок CDR-L2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 17, 21 или 23, и участок CDR-L3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 18, 22 или 24.

10. Гуманизированное антитело к фактору D, имеющее переменный участок тяжелой цепи CDR-H1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 13 или 25; участок CDR-H2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 14; и участок CDR-H3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 15 или 20.

11. Полипептид, включающий следующую аминокислотную последовательность: QX₁QLVQSGX₂E LKKPGASVKV SCKASGYTFT SYGMNWVX₃QA PGQGLEWMGW IN TYTGETTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAY LQISSLKAED TAX₄YYCX₅REG GVNNWGQGTL VTVSS (SEQ ID NO: 27), где X₁ представляет собой I или V; X₂ представляет собой P или S; X₃ представляет собой K или R; X₄ представляет собой T или V; и X₅ представляет собой E или A.

12. Полипептид, включающий следующую аминокислотную последовательность: DIQX₆TQSPSSLSX₇SVGDRVITITCITSTDIDDDMNWYQQKPGKX₈PKLLIX₉DGNT LRPGVPSRFSX₁₀SGSGX₁₁DFTLTISLQPEDVATYYCLQSDSLPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 26), где X₆ представляет собой V или M; X₇ представляет собой M или A; X₈ представляет собой P или V; X₉ представляет собой S или Y; X₁₀ представляет собой S или G и X₁₁ представляет собой A или T.

13. Полипептид, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, 8, 10 или 12.

14. Полипептид, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, 7, 9 или 11.

15. Полипептид по п.12, в котором аминокислота в положении 104 последовательности SEQ ID NO: 26 представляет собой валин или лейцин.

16. Гуманизированное антитело, включающее полипептид по п.11.

17. Гуманизированное антитело по п.16, дополнительно включающее полипептид по п.12 или 15.

18. Фрагмент антитела по любому из п.п.1-10, 16, 17, 3 или 6.

19. Выделенная нуклеиновая кислота, включающая последовательность SEQ ID NO: 4.

20. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из п.п.1-10, 16, 17, 3 или 6.

21. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид по любому из п.п.11-14.

22. Вектор, включающий нуклеиновую кислоту по п.20.

23. Вектор, включающий нуклеиновую кислоту по п.21.

24. Клеточная линия, включающая вектор по п.22 или 23.

25. Композиция, включающая антитело по любому из п.п.1-10, 16 или 17.

26. Применение композиции по п.25 для лечения нарушений, опосредованных системой комплемента.

27. Применение по п.26, где нарушение представляет собой глазное заболевание, такое как возрастная дегенерация желтого пятна или диабетическая ретинопатия.

28. Полипептид по п.14, в котором аминокислота в положении 104 последовательности SEQ ID NO: 7 представляет собой валин или лейцин.

29. Способ получения гуманизированного антитела к фактору D или его фрагмента по любому из п.п.1-10, 16, 17, 3 или 6.

30. Антитело, которое конкурирует с мышинным антителом 166-32, и/или с клонами #56, #111, #250 или #416 гуманизированного антитела к фактору D, и/или с антителом, включающим переменный домен или HVR-последовательности клонов #56, #111, #250 или #416 гуманизированного антитела к фактору D.

31. Антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и мышинное антитело 166-32, и/или клоны #56, #111, #250 или #416 гуманизированного антитела к фактору D, и/или антитело, включающее переменный домен или HVR-последовательности клонов #56, #111, #250 или #416 гуманизированного антитела к фактору D.

RU 2012147286 A

RU 2012147286 A